

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHEBURANE 483 mg/g granulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename granulių grame yra 483 mg natrio fenilbutirato.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurių poveikis žinomas:

1 grame natrio fenilbutirato yra 124 mg (5,4 mmol) natrio ir 768 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Granulės.

Baltos arba beveik baltos granulės.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

PHEBURANE yra skiriamas kaip papildoma terapija nuolatiniam šlapalo ciklo sutrikimų, įskaitant karbamilfosfato sintetazės, ornitino transkarbamilazės arba argininsukcinato sintetazės sutrikimus, gydymui.

Jis skiriamas visiems pacientams, kuriems liga pasireiškia naujagimystės laikotarpiu (visiškas fermentų trūkumas, pasireiškiantis per pirmąsias 28 gyvenimo dienas). Jis taip pat skiriamas pacientams, kuriems liga *pasireiškia vėliau* (dalinis fermentų trūkumas, pasireiškiantis po pirmojo gyvenimo mėnesio), kurių anamnezėje yra užfiksuota hiperamoneminė encefalopatija.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skiriant PHEBURANE, gydymą turi stebėti gydytojas, turintis šlapalo ciklo sutrikimų gydymo patirties.

#### Dozavimas

Paros dozė turi būti pritaikyta kiekvienam individualiai, atsižvelgiant į paciento baltymų toleravimą ir paros baltymų kiekį, reikalingą augimo bei vystymosi skatinimui.

Remiantis klinicine patirtimi, įprasta natrio fenilbutirato paros dozė yra:

- 450 – 600 mg/kg per parą naujagimiams, kūdikiams ir vaikams, sveriantiems mažiau nei 20 kg,
- 9,9 - 13,0 g/m<sup>2</sup> per parą vaikams, sveriantiems daugiau nei 20 kg, paaugliams ir suaugusiems žmonėms.

20 g per parą viršijančių natrio fenilbutirato dozių saugumas ir veiksmingumas nenustatytas.

#### Gydymo kontrolė

Amoniako, arginino, nepakeičiamųjų aminorūgščių (ypač šakotosios grandinės aminorūgščių), karnitino ir serumo baltymų kiekiai plazmoje turi būti išlaikyti normos ribose. Glutamino kiekis plazmoje turi būti mažesnis nei 1000 μmol/l.

### Mitybos kontrolė

PHEBURANE turi būti derinamas su baltymų, esančių maiste, apribojimu ir kai kuriais atvejais vartojamas kartu su nepakeičiamųjų aminorūgščių ir karnitino papildais.

Pacientams, kuriems *naujagimystės laikotarpiu* buvo diagnozuotas karbamilfosfato sintetazės arba ornitino transkarbamilazės nepakankamumas, reikalingas citrulino arba arginino papildas, dozuojamas po 0,17 g/kg per parą arba 3,8 g/m<sup>2</sup> per parą.

Arginino papildas, dozuojamas po 0,4-0,7 g/kg per parą arba 8,8 - 15,4 g/m<sup>2</sup> per parą, reikalingas pacientams, kuriems diagnozuotas argininsukcinato sintetazės nepakankamumas.

Jei papildomai reikia skirti kaloringą maisto papildą, rekomenduojama rinktis baltymų neturintį produktą.

### Ypatingos populiacijos

#### Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Kadangi natrio fenilbutirato metabolizme ir šalinime dalyvauja kepenys ir inkstai, pacientams, kuriems nustatytas kepenų ar inkstų nepakankamumas, PHEBURANE turi būti vartojamas atsargiai.

### Vartojimo metodas

PHEBURANE vartojamas per burną. Kadangi PHEBURANE lėtai tirpsta, jo negalima vartoti per gastrostomą ar nazogastrinį zondą.

Visa paros dozė padalinama į lygias dalis ir vartojama kiekvieno valgymo ar maitinimo metu (pavyzdžiui, 4–6 kartus per parą mažiems vaikams). Granules galima tiesiog nuryti užsigeriant koku nors gėrimu (vandeniui, vaisių sultimis, kūdikių pieno mišiniu be baltymų) arba užbarstyti ant šaukšto tiršto maisto (bulvių košės ar obuolių tyrėlės); šiuo atveju svarbu vaistą suvartoti nedelsiant, kol maistas dar užgožia vaisto skonį.

PHEBURANE dozė išreikšta natrio fenilbutirato kiekiu gramais. Prie vaisto pridedamas graduotas, 250 mg padalomis sužymėtas matavimo šaukštas, kuriuo galima pamatuoti iki 3 g natrio fenilbutirato.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas.
- Žindymas.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kliniškai svarbių elektrolitų kiekis:

- PHEBURANE granulėse yra 124 mg (5,4 mmol) natrio gramui natrio fenilbutirato, atitinkančio 2,5 g (108 mmol) natrio 20 g natrio fenilbutirato, tai yra maksimali paros dozė. Todėl PHEBURANE privalu atsargiai skirti pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas ar sunkus inkstų nepakankamumas, ir klinikinių būklių, kurių metu būna natrio susilaikymas su edema.
- Gydomo metu reikia nuolat stebėti kalio kiekį serume, nes fenilacetilglutamino šalinimas per inkstus gali sukelti kalio išskyrimą su šlapimu.

Bendrosios aplinkybės, į kurias reikėtų atsižvelgti

- Net ir taikant gydymą kai kuriems pacientams gali pasireikšti ūminė hiperamoneminė encefalopatija.
- PHEBURANE nerekomenduojama ūminei hiperamonemijai gydyti, nes ji priskiriama prie tų atvejų, kai pacientui būtina skubi medicininė pagalba.

#### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

- Šio vaistinio preparato kiekyje, atitinkančiame 1 gramą natrio fenilbutirato, yra 124 mg natrio, tai atitinka 6,2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Didžiausioje šio vaistinio preparato paros dozėje yra 125 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos.
- Laikoma, kad PHEBURANE sudėtyje yra daug natrio. Į tai būtina atsižvelgti skiriant vaistinį preparatą pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.
- Šio vaistinio preparato kiekyje, atitinkančiame 1 gramą natrio fenilbutirato, yra 768 mg sacharozės. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Tuo pačiu metu vartojamas probenecidas gali paveikti konjuguoto natrio fenilbutirato pašalinimą per inkstus. Buvo publikuota pranešimų apie hiperamonemiją, kurią sukėlė haloperidolis ir valproatas. Kortikosteroidai gali sukelti organizmo baltymų irimą, dėl ko gali padidėti amoniako kiekis plazmoje. Tuo atveju, kai šie vaistiniai preparatai turi būti vartojami kartu, rekomenduojama dažnesnė amoniako kiekio plazmoje kontrolė.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterų privalo naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

##### Nėštumas

Duomenų apie natrio fenilbutirato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Pheburane yra kontraindikuotinas nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterų privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

##### Žindymas

Turimi gyvūnų farmakodinaminiai ir toksikologiniai duomenys rodo, kad natrio fenilbutiratas / metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Nėra žinoma, ar natrio fenilbutiratas / metabolitai išsiskiria į moters pieną. Negali būti atmestas pavojus naujagimiams ir kūdikiams. Pheburane yra kontraindikuotinas žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

##### Vaisingumas

Duomenų apie natrio fenilbutirato poveikį vaisingumui nėra.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

PHEBURANE gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo duomenų santrauka

Natrio fenilbutirato klinikinių tyrimų metu 56 % pacientų atsirado mažiausiai po vieną nepageidaujamą reiškinį, iš šių nepageidaujamų reiškinų 78 %, manoma, buvo nesusiję su natrio fenilbutiratu.

Nepageidaujami poveikiai dažniausiai buvo susiję su lytine bei virškinimo trakto sistemomis.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateiktoje lentelėje nurodytos visos nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemas klases ir dažnumą. Dažnumas apibrėžiamas taip: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$

iki <1/10), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki <1/100), retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki <1/1 000), labai retos (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal jų sunkumą nuo sunkiausios iki lengviausios.

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Dažnos	mažakraujystė, trombocitopenija, leukopenija, leukocitozė, trombocitozė
	Nedažnos	aplazinė anemija, ekchimozė
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Dažnos	metabolinė acidozė, alkalozė, sumažėjęs apetitas
<i>Psichikos sutrikimai</i>	Dažnos	depresija dirglumas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Dažnos	sinkopė, galvos skausmas
<i>Širdies sutrikimai</i>	Dažnos	edema
	Nedažnos	aritmija
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Dažnos	pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, dizgeuzija
	Nedažnos	kasos uždegimas, pepsinė opa, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, gastritas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Dažnos	išbėrimas, neįprastas odos kvapas
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	Dažnos	inkstų tubulinė acidozė
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	Labai dažnos	amenorėja, nereguliarios menstruacijos
<i>Tyrimai</i>	Dažnos	sumažėjęs kalio, albumino, bendras baltymų ir fosfatų kiekis kraujyje; padidėjęs šarminės fosfatazės, transaminazių, bilirubino, šlapimo rūgšties, chlorido, fosfatų ir natrio kiekis kraujyje; padidėjęs svoris

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Užregistruotas galimas toksinės reakcijos į natrio fenibutiratą (450 mg/kg per parą) atvejis – 18 metų anoreksija sergančiai pacientei pasireiškė metabolinė encefalopatija, susijusi su laktacidoze, didele hipokalemija, pancitopenija, periferine neuropatija ir pankreatitu. Sumažinus dozę jos būklė pagerėjo, tačiau pankreatito simptomai kartojosi, todėl galiausiai gydymas turėjo būti nutrauktas.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

## 4.9 Perdozavimas

Užfiksuotas vienas perdozavimo atvejis, kai 5 mėnesių kūdikiui atsitiktinai buvo duota 10 g (1370 mg/kg) vaisto. Pacientui pasireiškė viduriavimas, irzlumas ir metabolinė acidozė su hipokalemija. Pacientas pasveiko per 48 valandas, taikant simptominį gydymą.

Šie simptomai būdingi fenilacetato kaupimuisi: švirkščiant į veną iki 400 mg/kg per parą fenilacetato, pasireiškė nuo dozės priklausantis jo neurotoksiškumas. Dažniausia neurotoksiškumo išraiška buvo mieguistumas, nuovargis ir lengvas galvos svaigimas. Rečiau pasireiškia – suglumimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas, prikurtimas, sutrikusi orientacija, sutrikusi atmintis ir jau esančios neuropatijos paūmėjimas.

Perdozavus vaisto, gydymas turi būti nedelsiant nutrauktas ir pradėtos taikyti palaikomosios priemonės. Gali būti naudinga taikyti hemodializę arba peritoninę dializę.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo sistemą ir metabolizmą veikiantys produktai, ATC kodas – A16AX03.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Natrio fenilbutiratas yra vaisto pirmtakas, kuris greitai metabolizuojasi į fenilacetatą. Fenilacetatas yra metaboliškai aktyvus junginys; jis jungiasi su glutaminu acetilinimo būdu ir sudaro fenilacetilglutaminą, kuris šalinamas pro inkstus. Pagal moliškumą fenilacetilglutaminas prilygsta karbamidui (abu turi po 2 molius azoto), todėl yra alternatyvus liekamojo azoto šalinimo transportas.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Remiantis fenilacetilglutamino šalinimo iš pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, tyrimais galima apskaičiuoti, kad suvartojus gramą natrio fenilbutirato, pasigamina nuo 0,12 iki 0,15 g fenilacetilglutamino azoto. Taigi natrio fenilbutiratas sumažina padidėjusį amoniako ir glutamino lygį pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, plazmoje. Svarbu, kad diagnozė būtų nustatyta anksti, o gydymas pradėtas nedelsiant, kad būtų pagerintos išgyvenimo galimybės ir klinikiniai rezultatai.

Iš pacientų, kuriems šis sutrikimas *pasireiškė vėliau* (įskaitant moteris, kurios yra ornitino transkarbamilazės trūkumo heterozigotės), kurių sveikatos būklė po hiperamoneminės encefalopatijos atsistatė ir kurie vėliau nuolat laikėsi mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos ir buvo gydomi natrio fenilbutiratu, išgyveno 98 % pacientų. Daugumos tirtų pacientų intelektualinio koeficiento tyrimų rezultatai svyravo nuo vidutinio lygio iki apatinės vidutinio lygio ribos (protinio atsilikimo). Gydymo fenilbutiratu laikotarpiu jų pažintinė funkcija iš esmės nepakito. Taikant gydymą, jau atsiradę neurologiniai sutrikimai tikriausiai neišnyks, o kai kurių pacientų neurologinė būklė gali toliau blogėti.

PHEBURANE gali tekti vartoti visą gyvenimą, nebent būtų nuspręsta atlikti ortotopinę kepenų transplantaciją.

#### Vaikų populiacija

Anksčiau šlapalo ciklo sutrikimai, pasireiškę naujagimiams, beveik visame pasaulyje buvo mirtini – pacientai mirdavo per pirmuosius gyvenimo metus net ir taikant peritoninę dializę bei gydant nepakeičiamosiomis aminorūgštimis bei jų analogais, neturinčiais azoto. Atliekant hemodializes, šalinant liekamąjį azotą kitais būdais (natrio fenilbutiratu, natrio benzoatu ir natrio fenilacetatu), ribojant dietos baltymus ir kai kuriais atvejais vartojant nepakeičiamųjų aminorūgščių papildą, išgyvenusius naujagimių, kuriems po gimimo (tačiau ne vėliau kaip per pirmąjį gyvenimo mėnesį) diagnozuotas šis sutrikimas, padaugėjo beveik iki 80 %; mirtis dažniausiai ištikdavo ūmios hiperamoneminės encefalopatijos metu. Pacientų, kurių liga prasidėjo naujagimystės periodu, dažnai buvo sulėtėjusi protinė raida.

Pacientų, kurių liga buvo diagnozuota nėštumo metu ir gydoma dar prieš bet kokį hiperamoneminės encefalopatijos pasireiškimą, išgyveno 100%, tačiau net ir šiems pacientams vėliau dažnai pasireiškė pažintinės funkcijos sutrikimai ar kiti neurologiniai trūkumai.

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

Yra žinoma, kad fenilbutiratas oksiduojasi į fenilacetatą, kuris kepenyse ir inkstuose fermentų pagalba jungiasi su glutaminu ir sudaro fenilacetilglutaminą. Fenilacetatas esterazių pagalba taip pat hidrolizuojamas kepenyse ir kraujyje.

Buvo palyginta fenilbutirato ir jo metabolitų koncentracija plazmoje ir šlapime normalių suaugusių nevalgusių žmonių, suvartojusių vieną 5 g natrio fenilbutirato dozę, ir plazmoje bei šlapime pacientų, turinčių šlapalo ciklo sutrikimų, sergančių hemoglobinopatija ir ciroze bei vartojusių vieną arba keletą

iki 20 g per parą dozių (nekontroliuojamieji tyrimai). Fenilbutirato bei jo metabolitų pasiskirstymas buvo taip pat tirtas pacientams, sergantiems vėžiu, kuriems į veną buvo lašinama fenilbutirato (iki 2 g/m<sup>2</sup>) arba fenilacetato.

#### Absorbcija

Fenilbutiratas yra greitai absorbuojamas nevalgius. Po vienos išgertos 5 g natrio fenilbutirato dozės granulėmis, išmatuojamas fenilbutirato kiekis plazmoje nustatytas praėjus 15 minučių po medikamento suvartojimo. Vidutinis didžiausios koncentracijos susidarymo laikas buvo 1 val. o vidutinė didžiausia koncentracija – 195 µg/ml. Pusinės eliminacijos laikas buvo 0,8 val. Maisto poveikis absorbcijai nėra žinomas.

#### Pasiskirstymas

Fenilbutirato pasiskirstymo tūris yra 0,2 l/kg.

#### Biotransformacija

Suvartojus vieną 5 g natrio fenilbutirato granulių dozę, išmatuojamas fenilacetato ir fenilacetilglutamino kiekis plazmoje nustatytas praėjus atitinkamai 30 ir 60 minučių po medikamento suvartojimo. Vidutinis didžiausios koncentracijos susidarymo laikas buvo atitinkamai 3,55 ir 3,23 val., o vidutinė didžiausia koncentracija – atitinkamai 45,3 ir 62,8 µg/ml. Pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 1,3 ir 2,4 val.

Tiriant fenilacetatą, vartojamą didelėmis dozėmis intraveniniu būdu, buvo nustatytos nelinijinės farmakokinetinės jo savybės, pasireiškiančios prisotinamu metabolizmu į fenilacetilglutaminą. Pakartotinos fenilacetato dozės įrodė pasišalinimo iš organizmo skatinimą.

Daugumai pacientų su šlapalo apykaitos sutrikimais arba hemoglobinoopatijomis, gaunančių įvairias fenilbutirato dozes (300 – 650 mg/kg per parą iki 20 g/per parą) po nakties nevalgius plazmoje aptikti fenilacetato nebuvo galima. Jei paciento kepenų funkcija sutrikusi, fenilacetato virtimas fenilacetilglutaminu gali būti santykinai lėtesnis. Trijų (iš 6) pacientų, sergančių ciroze, kuriems buvo duota išgerti natrio fenilbutirato (20 g per parą trimis dozėmis), tolygus fenilacetato kiekis plazmoje buvo pasiektas trečią parą ir buvo penkis kartus didesnis nei po pirmos medikamento dozės.

Lyginant fenilbutirato ir fenilacetato farmakokinetinius parametrus tarp sveikų savanorių, buvo pastebėti skirtumai tarp lyčių (moterų plazmoje AUC ir C<sub>max</sub> buvo apytiksliai 30-50 % didesni), o lyginant fenilacetilglutamino farmakokinetinius parametrus skirtumo nebuvo pastebėta. Tai gali būti dėl natrio fenilbutirato lipofiliškumo ir dėl to atsiradusių pasiskirstymo tūrio skirtumų.

#### Eliminacija

Apytiksliai 80-100 % medicininio produkto pasišalina per inkstus per 24 valandas konjuguoto produkto fenilacetilglutamino pavidalu.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Dėl prenatalinio fenilacetato (aktyvaus fenilbutirato metabolito) poveikio buvo pažeistos žiurkių jauniklių žievės piramidinės ląstelės, sumažėjo dendritų, jie buvo ilgesni ir plonesni nei įprastai (žr. 4.6 skyrių).

Žiurkių jaunikliams po oda sušvirkštus dideles dozes fenilacetato (190–474 mg/kg), buvo pastebėta sumažėjusi neuronų proliferacija ir padidėjęs jų nykimas bei CNS mielino sumažėjimas. Vėlavo galvos smegenų sinapsių brendimas, sumažėjo funkcionuojančių nervinių galūnių skaičius galvos smegenyse, dėl to susilpnėjo smegenų augimas (žr. 4.6 skyrių).

Du natrio fenilbutirato mutageniniai testai (Ames testas ir mikrobranduolių testas) buvo neigiami. Rezultatai rodo, kad atlikus Ames testą tiek su metaboliniu aktyvinimu, tiek be jo natrio fenilbutiratas neturi jokio mutageninio poveikio. Mikrobranduolių testo rezultatai rodo, kad natrio fenilbutiratas žiurkėms, kurioms buvo duodamos toksiškos ir netoksiškos medikamento dozės, neturėjo jokio

klastogeninio poveikio (tyrimai atlikti praėjus 24 ir 48 valandoms po vienos sugirdytos nuo 878 iki 2800 mg/kg dozės).

Natrio fenilbutirato kancerogeninio poveikio ir poveikio vaisingumui tyrimų nebuvo atlikta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolas)

Hipromeliozė

Etilceliuliozė N7

Makrogolis 1500

Povidonas K25

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 paras.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Duomenys nebūtini.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

DTPE buteliukas, uždengtas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su drėgmę sugeriančia medžiaga, kuriame yra 174 g granulių.

Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Kartu pridedamas graduotas matavimo šaukštas.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Jei granulės maišomos su tirštu maistu ar skysčiu, svarbu šį mišinį suvartoti nedelsiant.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Eurocept International BV

Trapgans 5

1244 RL Ankeveen

Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)**

EU/1/13/822/001



## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2013 m. liepos 31 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. kovo 21 d

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Eurocept International BV  
Trapgans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nyderlandai

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyname Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PHEBURANE 483 mg/g granulės  
natrio fenilbutiratas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 grame granuliu yra 483 mg natrio fenilbutirato.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

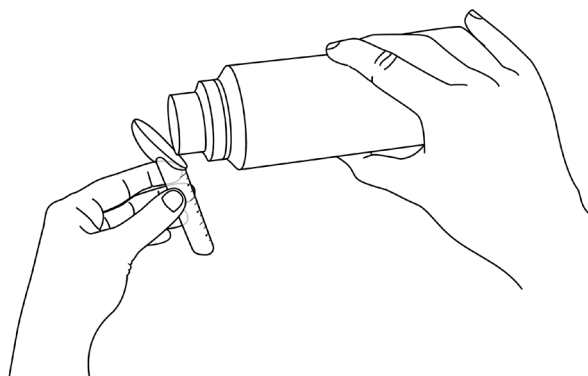
Sudėtyje yra natrio ir sacharozės.  
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės.  
Dėžutė: vienas buteliukas, kuriame yra 174 g granuliu.  
Buteliukas: 174 g granuliu.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Naudokite tik kartu pridedamą graduotą matavimo šaukštą.



#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 45 paras.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Eurocept International BV (Lucane Pharma)  
Traggans 5  
1244 RL Ankeveen  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/822/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

PHEBURANE 483 mg/g {Tik ant dėžutės}

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **PHEBURANE 483 mg/g granulės**

Natrio fenilbutiratas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra PHEBURANE ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant PHEBURANE
3. Kaip vartoti PHEBURANE
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti PHEBURANE
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra PHEBURANE ir kam jis vartojamas**

PHEBURANE sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio fenilbutirato, kuriuo gydomi visų amžiaus grupių pacientai, turintys šlapalo ciklo sutrikimų. Šiuos retus sutrikimus sukelia tam tikrų kepenų fermentų trūkumas; jie būtini tam, kad iš organizmo būtų galima pašalinti nereikalingą azotą amoniako forma.

Azotas yra baltymų sudedamoji dalis, o baltymai – pagrindinė maisto, kurį valgome, dalis. Kai pavalgius, organizme skaidomi baltymai, azoto perteklius kaupiasi amoniako forma, nes organizmas negali jo pašalinti. Amoniakas yra ypač toksiškas smegenims, todėl sunkiais atvejais pacientai netenka sąmonės arba juos ištinka koma.

PHEBURANE padeda organizmui pašalinti nereikalingą azotą, sumažindamas amoniako kiekį organizme. Tačiau vartojant PHEBURANE, būtina laikytis mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos, kurią specialiai Jums turėtų sudaryti gydytojas ir mitybos specialistas. Jūs privalote tiksliai laikytis šios dietos.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant PHEBURANE**

##### **PHEBURANE vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija natrio fenilbutiratui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš vartodamas (-a) šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- sergate staziniu širdies nepakankamumu (širdies liga, kuria sergant širdis nepajėgia išvarinėti pakankamai kraujo po organizmą) arba Jūsų inkstų veikla sutrikusi;
- yra susilpnėjusi Jūsų inkstų arba kepenų veikla, kadangi PHEBURANE šalinamas iš organizmo per inkstus ir kepenis.

PHEBURANE nepadės išvengti ūmaus amoniako kiekio padidėjimo kraujyje – paprastai tokiu atveju būtina kreiptis skubios medicininės pagalbos. Jeigu taip nutiktų, Jums pasireikš tokie simptomai, kaip šleikštulys (pykinimas), vėmimas, sumišimas, ir prireiks skubios medicininės pagalbos.

Jei Jums reikia atlikti laboratorinius tyrimus, svarbu gydytojui priminti, kad Jūs vartojate PHEBURANE, kadangi natrio fenilbutiratas gali paveikti kai kurių laboratorinių tyrimų rezultatus (pvz., elektrolitų ar baltymo kiekį kraujyje arba kepenų veiklos rodiklius).

Iškilus abejonių, kreipkitės į savo gydytoją ar vaistininką.

### **Kiti vaistai ir PHEBURANE**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra:

- valproato (vaisto nuo epilepsijos);
- haloperidolio (vartojamo tam tikriems psichikos sutrikimams gydyti);
- kortikosteroidų (vaistų, kurie vartojami uždegiminiams procesams organizme slopinti);
- probenecido (vartojamo hiperurikemijai, t. y. padidėjusiam šlapimo rūgšties kiekiui kraujyje, susijusiai su podagra, gydyti).

Šie vaistai gali pakeisti PHEBURANE poveikį, todėl Jums reikės dažniau atlikti kraujo tyrimus. Jei nežinote, ar Jūsų vaistų sudėtyje yra šių medžiagų, turėtumėte pasitikslinti su savo gydytoju arba vaistininku.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Nevartokite PHEBURANE, jei esate nėščia, kadangi šis vaistas gali pakenkti Jūsų vaisiui.

Jei esate moteris, galinti pastoti, **gydymo PHEBURANE laikotarpiu privalote taikyti patikimą kontracepciją**. Daugiau informacijos teiraukitės savo gydytojo.

Nevartokite PHEBURANE, jei žindote kūdikį, kadangi šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti jūsų kūdikiui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

PHEBURANE neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **PHEBURANE sudėtyje yra natrio ir sacharozės**

Šio vaisto kiekyje, atitinkančiame 1 g natrio fenilbutirato, yra 124 mg (5,4 mmol) natrio. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei ilgą laikotarpį Jums tektų kasdien vartoti 3 ar daugiau gramų, ypač jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

Šio vaisto kiekyje, atitinkančiame 1 g natrio fenilbutirato, yra 768 mg cukraus (sacharozės). Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. Kaip vartoti PHEBURANE**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Dozavimas**

PHEBURANE paros dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį arba kūno paviršiaus plotą ir koreguojama pagal tai, kaip toleruojami baltymai ir vartojamas maistas. Jums teks reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad būtų galima nustatyti tinkamą paros dozę. Jūsų gydytojas pasakys, kiek granulijų Jūs turite vartoti.

### **Vartojimo metodas**

PHEBURANE vartojamas per burną. Kadangi PHEBURANE tirpsta lėtai, jo negalima vartoti per gastrostomą (vamzdelį, kuris per pilvo sieną įvedamas tiesiai į skrandį) arba per nazogastrinę zondą (zondą, kuris per nosį įvedamas į skrandį).

Vartojant PHEBURANE, privaloma laikytis specialios mažai baltymų turinčių maisto produktų dietos.

PHEBURANE reikia vartoti kiekvieno valgymo ar maitinimo metu. Mažiems vaikams tai gali būti 4–6 kartai per parą.

Gydytojo paskirta PHEBURANE dozė išreikšta natrio fenilbutirato kiekiu gramais. Su šiuo vaistu tiekiamas matavimo šaukštas, kuriuo galima išmatuoti iki 3 g natrio fenilbutirato. PHEBURANE dozei išmatuoti naudokite matavimo šaukštą. Matavimo šaukšto negalima naudoti jokiame kitame vaistui.

Kaip išmatuoti dozę

- Brūkšniai ant šaukšto rodo PHEBURANE esančio natrio fenilbutirato kiekį. Vartokite tinkamą gydytojo paskirtą kiekį.
- Tiesiai į šaukštą įpilkite granuliu, kaip parodyta paveikslėlyje (ant išorinės dėžutės ir šiame lapelyje).
- Stuktelėkite šaukštu į stalą, kad granulės išsilygintų ir, jei reikia, įpilkite jų dar.

Granules galima tiesiog nuryti užsigeriant koku nors gėrimu (vandeniu, vaisių sultimis, kūdikių pieno mišiniu be baltymų) arba užbarstyti ant šaukšto tiršto maisto (bulvių košės ar obuolių tyrėlės). Jeigu granules maišysite su maistu, svarbu, kad jį nedelsdamas (-a) suvalgytumėte. Taip nepajusite granuliu skonio.

Vartoti šį vaistą ir laikytis dietos turėsite visą savo gyvenimą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę PHEBURANE dozę**

Pacientams, kurie išgėrė labai dideles PHEBURANE dozes, pasireiškė:

- mieguistumas, nuovargis, lengvas galvos svaigimas, rečiau suglumimas;
- galvos skausmas;
- pasikeitęs skonio jautumas (skonio pojūčio sutrikimai);
- pablogėjusi klausa;
- sutrikusi orientacija;
- susilpnėjusi atmintis;
- jau esančių neurologinių būklių pablogėjimas.

Jei Jums pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, nedelsdami susisieki su savo gydytoju arba artimiausiu skubios pagalbos skyriumi palaikomajam gydymui.

#### **Pamiršus pavartoti PHEBURANE**

Kitą dozę turite išgerti kuo greičiau kito valgio metu. Įsitikinkite, kad tarp dviejų dozių vartojimo praėjo bent 3 valandos. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pradėtumėte be perstojo vemti, nedelsdamas (-a) kreipkitės į gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10): nereguliarios vaisingo amžiaus moterų menstruacijos ir menstruacinių periodų nutrūkimas.

Jei esate seksualiai aktyvi ir Jūsų menstruacijos visiškai dinga, negalvokite, kad tai sukėlė PHEBURANE. Jei taip įvyksta, prašome pasitarti apie tai su savo gydytoju, nes menstruacijų nebuvimas gali būti dėl nėštumo (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“) arba menopauzės.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 100): pakitęs kraujo kūnelių (eritrocitų, leukocitų, trombocitų) kiekis, pakitęs bikarbonatų kiekis kraujyje, sumažėjęs apetitas, depresija, dirglumas, galvos skausmas, alpuls, skysčių susilaikymas (patinimas), pasikeitęs skonio jutimas (skonio pojūčio sutrikimai), pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, neįprastas odos kvapas, išbėrimas, sutrikusi inkstų funkcija, padidėjęs svoris, pakitusios laboratorinių tyrimų reikšmės.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 1000): eritrocitų trūkumas sutrikus kaulų čiulpų veiklai, kraujosruvos, sutrikęs širdies ritmas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, skrandžio uždegimas, skrandžio opa, kasos uždegimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti PHEBURANE**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, PHEBURANE vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Pirmą kartą atidarius, galima vartoti 45 paras.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **PHEBURANE sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra natrio fenilbutiratas.

Kiekviename granuliu grame yra 483 mg natrio fenilbutirato.

Pagalbinės medžiagos yra cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolos, žr. 2 skyrių „PHEBURANE sudėtyje yra sacharozės“), hipromeliozė, etilceliuliozė N7, makrogolis 1500, povidonas K25.

### **PHEBURANE išvaizda ir kiekis pakuotėje**

PHEBURANE granulės yra baltos arba beveik baltos.

Granulės yra supakuotos plastikiniame buteliuke, uždengtame vaikų sunkiai atidaromu uždoriu su drėgmę sugeriančia medžiaga.

Viename buteliuke yra 174 g granuliu.

Dėžutėje yra vienas buteliukas.

Pridedamas graduotas matavimo šaukštas.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Eurocept International BV

Trappans 5

1244 RL Ankeveen

Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**България**

Lucane Pharma  
Тел.: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Česká republika**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Danmark**

FrostPharma AB  
Tlf: +45 808 20 101  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Deutschland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Eesti**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Ελλάδα**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**España**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**France**

Lucane Pharma  
Tél: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Hrvatska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ireland**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750

**Lietuva**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Lucane Pharma  
Tél/Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Magyarország**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Malta**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Nederland**

Eurocept International BV  
Tel: +31 35 528 39 57  
[info@euroceptpharma.com](mailto:info@euroceptpharma.com)

**Norge**

FrostPharma AB  
Tlf: +47 815 03 175  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Österreich**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Polska**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Portugal**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**România**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenija**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Ísland**

FrostPharma AB  
Sími: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Italia**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Κύπρος**

Lucane Pharma  
Τηλ: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Latvija**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Slovenská republika**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Suomi/Finland**

FrostPharma AB  
Puh/Tel: +35 875 32 51 209  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**Sverige**

FrostPharma AB  
Tel: +46 775 86 80 02  
[info@frostpharma.com](mailto:info@frostpharma.com)

**United Kingdom**

Lucane Pharma  
Tel: + 33 153 868 750  
[info@lucanepharma.com](mailto:info@lucanepharma.com)

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

